

51

Int. Cl. 2:

A 61 M 11/02

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 M 15/00

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 28 09 255 A 1

11

Offenlegungsschrift 28 09 255

21

Aktenzeichen:

P 28 09 255.9-35

22

Anmeldetag:

3. 3. 78

43

Offenlegungstag:

14. 9. 78

30

Unionspriorität:

32 33 31

11. 3. 77 V.St.v.Amerika 776662

54

Bezeichnung:

Dosierungssystem für die Stimulierung von Bronchialspasmen

71

Anmelder:

Rosenthal, Richard R., Dr., Annandale, Va. (V.St.A.)

74

Vertreter:

Prüfer, L., Dipl.-Phys., Pat.-Anw., 8000 München

72

Erfinder:

Rosenthal, Richard R., Dr., Annandale, Va.; French, Joseph, Joppa, Md. (V.St.A.)

Prüfungsantrag gem. § 28 b PatG ist gestellt

DE 28 09 255 A 1

PRÜFER

PATENTANWALT DIPL.-PHYS. LUTZ H. PRÜFER · D-8000 MÜNCHEN 90

LW 3-911
P/D/ro

2809255

Dr. Richard R. Rosenthal
Annandale, Virginia, U.S.A.

Dosierungssystem für die Stimulierung von Bronchialspasmen

Patentansprüche

1. System zur Dosierung einer Aerosol-Auslösesubstanz zum Inhalieren durch einen Patienten, gekennzeichnet durch:

eine Zerstäubereinrichtung (10), die normalerweise die Auslösesubstanz in einem flüssigen Medium enthält, wobei die Zerstäubereinrichtung (10) einen Auslaß (72) zur Abgabe der zernebelten Auslösesubstanz an den Patienten aufweist,
eine an der Zerstäubereinrichtung (10) montierte Einrichtung (80) zur Ermittlung des Einatmungsbeginns des Patienten und Erzeugung eines Detektionssignals ansprechend darauf,
eine Zeitgebereinrichtung (36), deren Eingang in einen Schaltkreis mit der Detektoreinrichtung (80) geschaltet ist, zur Erzeugung eines Taktsignals von vorgewählter Dauer,
eine Druckgasquelle und
eine Ventileinrichtung (44), die während des Taktsignals in einen geöffneten Zustand gesteuert wird und zwischen die Gasquelle und einen Einlaß des Zerstäubers (10) geschaltet ist,

PATENTANWALT DIPL.-PHYS. LUTZ H. PRÜFER · D-8000 MÜNCHEN 90 · WILLROIDERSTR. 8 · TEL. (089) 640640

809837/0724

ORIGINAL INSPECTED

zum Zernebeln einer abgemessenen Dosis der zernebelten Auslöse-
substanz in Abhängigkeit von der Dauer des Taktsignals.

2. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die
Detektoreinrichtung (80) ein Thermistor mit einer Oberfläche
ist, die ihre Temperatur verändert, wenn Luft während des
Einatmungsbeginns über sie strömt.

3. System nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch eine
in den Schaltkreis zwischen der Detektoreinrichtung (80)
und die Zeitgebereinrichtung (36) geschaltete Einrichtung (22)
zum Auslösen der Zeitgebereinrichtung (36).

4. System nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß eine
Gattereinrichtung (26) in den Schaltkreis zwischen dem Ausgang
der Auslöseeinrichtung (22) und dem Eingang der Zeitgeberein-
richtung (36) geschaltet ist, zur Ermöglichung des Durchganges
eines Auslösesignals zu der Zeitgebereinrichtung (36),
daß eine auf das Ende des Taktsignals ansprechende Einrichtung
(30) zum Blockieren der Gattereinrichtung (26) hinsichtlich
des Durchlassens eines fehlerhaften Auslösesignals vorgesehen
ist und
daß eine Einrichtung zum selektiven Zurücksetzen der Blockier-
einrichtung (30) und zur Freigabe eines anschließenden Durch-
lassens eines Auslösesignals dadurch vorgesehen ist.

5. System nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeich-
net, daß der Eingang eines Relais (40) mit dem Ausgang der Zeit-
gebereinrichtung (36) verbunden ist, wobei letztere an ihrem
Eingang mit der Ventileinrichtung (44) zur Steuerung derselben
verbunden ist.

6. Verfahren zur Untersuchung der pulmonalen Reaktion eines
Patienten auf eine vorgewählte Auslösesubstanz, gekennzeichnet

durch folgende Verfahrensschritte:

Bestimmung der Dosis einer zu verabreichenden Auslösesubstanz
im voraus,

Erzeugung einer präzisen Dosis eines Aerosols aus der Auslöse-
substanz zum Einatmen durch den Patienten und

Messung des pulmonalen Luftströmungswiderstandes des Patienten,
der sich als Ergebnis der Einatmung einstellt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, gekennzeichnet durch Messen des
normalen pulmonalen Luftströmungswiderstandes des Patienten
vor der Verabreichung der Auslösesubstanz.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die
Erzeugung zunehmender Dosierungen des Aerosols wiederholt wird,
wobei auf jede derartige Erzeugung und Einatmung die Messung
des Luftströmungswiderstandes des Patienten erfolgt, bis:

- a) ermittelt wird, daß für einen vorgewählten Bereich von
Dosierungen kein Bronchialspasmus auftritt oder
- b) ein Bronchialspasmus auftritt.

Beschreibung

Dosierungssystem für die Stimulierung von Bronchialspasmen

Die Erfindung betrifft ein Dosierungssystem für eine zernebelte Auslösesubstanz zum Inhalieren durch einen Patienten sowie ein Verfahren zur Ermittlung der pulmonalen Auslösung bei einem Patienten durch eine vorgewählte auslösende Substanz. Insbesondere betrifft die Erfindung Vorrichtungen zur Dosierung oder Abmessung eines zernebelten bzw. in Form eines Aerosols vorliegenden Stoffes zur Überprüfung des pulmonalen Ansprechens bei einem Patienten auf Antigene.

Zur Ermittlung, ob ein Patient gegenüber einer auslösenden Substanz allergisch ist, werden gewöhnlich sogenannte "Kratzproben" durchgeführt. Eine positive Reaktion bewirkt im allgemeinen eine Entzündung des Hautbereiches, wo die auslösende Substanz in die Haut "eingeritzt" wurde. Derartige Tests sind zwar oft zweckmäßig bei allergisch reagierenden Patienten, im Fall von Bronchialallergien besteht jedoch ein Bedürfnis für ein präziseres Verfahren, mit dem die Wechselwirkung zwischen der Menge der eingeleiteten auslösenden Substanz bzw. des Antigens und der Höhe des pulmonalen Widerstands, der sich infolge eines Bronchialspasmus einstellt, gemessen werden kann. Die Wirkung des Antigens besteht darin, die Bronchien so zu stimulieren, daß ein Bronchialspasmus entsteht, und die pulmonale Luftströmung zu verändern, die vor dem Test und während des Auftretens des Bronchialspasmus gemessen wird, so daß eine präzise Veränderung der pulmonalen Funktion in Abhängigkeit von der Menge des dem Patienten zugeführten Antigens festgestellt werden kann.

Bisher bestand die einzige Möglichkeit zur Einleitung von zerstäubten Antigenen oder sonstigen diagnostisch verwendeten Substanzen in die Bronchien eines Patienten in Form eines Aerosols darin, daß ein Zerstäuber an einer Druckluftquelle befestigt wurde und die Zufuhr von Luft zu dem Zerstäuber unter Verwendung eines Y-Rohres oder sonstigen Ventiltyps eingeleitet wurde. Der Einlaß des Y-Rohres ist mit einer Druckluftquelle verbunden, und zwar entweder mit einem Behälter oder mit Druckluft aus einem Luftkompressor. Der Auslaß ist mit dem Zerstäuber verbunden, und der übrige Zweig des Y-Rohres kann selektiv mit einer Fingerspitze verschlossen werden, so daß während des Verschließens Luft zu dem Zerstäuber strömt. Wenn die Fingerspitze entfernt wird, so wird dem Zerstäuber zu wenig Luft zugeführt, um eine auslösende Substanz in Form eines Aerosols für die Inhalierung durch einen Patienten zu erzeugen. Bei dieser einfachen Vorrichtung ist keine Einrichtung zur Abmessung bzw. Dosierung der Menge der eingeleiteten auslösenden Substanz vorgesehen, und einem derartigen Test mangelt es im allgemeinen an Präzision. Wenn ein Patient untersucht werden soll, so müssen einige Parameter über die Funktion der Luftströmung aufgenommen werden. Dies wird entweder durch Spirometrie oder Plethysmographie durchgeführt. Dabei handelt es sich um Messungen des Widerstandes bei der pulmonalen Luftströmung. Zu Anfang wird mit einer dieser Vorrichtungen die Luftströmung eines Patienten ausgemessen. Dann wird ein Antigen oder eine sonstige auslösende Substanz in flüssiger Form in den Zerstäuber eingesaugt. Der Patient wird dann aufgefordert, verschieden oft durch den Zerstäuber zu inhalieren, während das Y-Rohr verschlossen wird. Die Anzahl der Inhalierungen kann sich je nach Untersuchungstechnik ändern. Nach einer beliebigen Anzahl von Inhalationen führt dann der Patient eine pulmonale Funktion aus um zu bestimmen, ob diese

2809255

Funktion sich gegenüber derjenigen, die vor Verabreichung des Aerosols ermittelt wurde, verändert hat oder nicht. Die Wirkung des Antigens besteht in einer Stimulierung der Bronchien zur Auslösung eines Bronchialspasmus und Veränderung der Luftströmung durch die Lungen. Im allgemeinen nimmt die Luftströmung ab und der Luftwiderstand zu. Diese Veränderung der Luftströmung wird mit dem Spirometer bzw. Plethysmograph gemessen.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein System zur genauen Dosierung von Auslösesubstanzen in Form eines Aerosols, das von Patienten inhaliert werden soll, sowie ein Verfahren zur präzisen Ermittlung der pulmonalen Reaktion auf eine genau dosierte Auslösesubstanz zu schaffen.

Diese Aufgabe wird durch ein System der eingangs beschriebenen Art gelöst, das gemäß der Erfindung gekennzeichnet ist durch eine Zerstäubereinrichtung, die normalerweise die Auslösesubstanz in einem flüssigen Medium enthält, wobei die Zerstäubereinrichtung einen Auslaß zur Abgabe der zernebelten Auslösesubstanz an den Patienten aufweist, eine an der Zerstäubereinrichtung montierte Einrichtung zur Ermittlung des Einatmungsbeginns des Patienten und Erzeugung eines Detektionssignals ansprechend darauf, eine Zeitgebereinrichtung, deren Eingang in einen Schaltkreis mit der Detektoreinrichtung geschaltet ist, zur Erzeugung eines Taktsignals von vorgewählter Dauer, eine Druckgasquelle und eine Ventileinrichtung, die während des Taktsignals in einen geöffneten Zustand gesteuert wird und zwischen die Gasquelle und einen Einlaß des Zerstäubers geschaltet ist, zum Zernebeln einer abgemessenen Dosis der zernebelten Auslösesubstanz in Abhängigkeit von der Dauer des Taktsignals.

Das Verfahren zur Ermittlung der pulmonalen Reaktion eines Patienten auf eine vorgewählte auslösende Substanz ist gemäß

809837/0724

2809255

der Erfindung gekennzeichnet durch folgende Verfahrensschritte:
Bestimmung der Dosis einer zu verabreichenden Auslösesubstanz
im voraus, Erzeugung einer präzisen Dosis eines Aerosols aus
der Auslösesubstanz zum Einatmen durch den Patienten und
Messung des pulmonalen Luftströmungswiderstandes des Patienten,
der sich als Ergebnis der Einatmung einstellt.

Es wird also eine auslösende Substanz in gleicher Weise durch
Verabreichung eines Aerosols einem Patienten zugeführt. Dann
wird die pulmonale Funktion ermittelt, um Änderungen des pul-
monalen Luftströmungswiderstandes zu bestimmen. Anders als bei
der Y-Rohr-Vorrichtung ermöglicht die Erfindung jedoch eine
konsistente und selektive Dosierung bzw. Abmessung von präzisen
Aerosolmengen. Es kann also eine genaue Korrelation zwischen der
verabreichten Aerosolmenge und der pulmonalen Funktion ermittelt
werden.

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung erzeugt eine Thermistor-
schaltung ein Detektionssignal, wenn ein untersuchter Patient
beginnt, durch den Zerstäuber einzuatmen. Ein Signal aus der
Thermistorschaltung löst eine wählbare Zeitgeberschaltung aus,
die dann eine Luftströmung durch ein spulenbetätigtes Ventil
aus einer Luftquelle zu dem Zerstäuber freigibt. Ein präzises
Zeitgeberintervall läuft ab, woraufhin die Aerosolzufuhr aus
dem Zerstäuber aufhört. Wie beim Fall des Y-Rohr-Verfahrens wird
die Luftströmung anfangs mit einem Spirometer oder Plethysmograph
ausgemessen. Dann wird das erfindungsgemäße System dazu verwendet,
ein Antigen oder eine sonstige in Frage kommende Substanz zu ver-
abreichen. Die Verabreichung geschieht durch ein dosiertes Aero-
sol. Nach der Dosierung des Aerosols, die in typischen Fällen
während fünf Einatmungsvorgängen andauert, wiederholt der Patient
die Messung der Luftkurve bzw. der pulmonalen Funktion. Wenn die
Funktion unverändert ist, so wird Aerosol erneut in höherer Kon-
zentration verabreicht. Jede Verabreichung von Aerosol geschieht

809837/0724

2809255

während einer vorbestimmten präzisen Zeitdauer. Durch Erhöhung der Konzentration werden höhere Aerosoldosen verabreicht, die die auslösende Substanz enthalten. Aus diesen Daten wird das Ansprechverhalten eines Patienten ermittelt. Die so erhaltenen Daten sind diejenigen der Dosis-pulmonalen Funktion. Unter Verwendung dieser zwei Parameter kann eine Kurve aufgezeichnet werden; im allgemeinen ist das Ansprechverhalten um so stärker, je höher die den anfälligen Patienten verabreichte Dosis ist. Diese Kurven charakterisieren das Ansprechverhalten eines Patienten auf die auslösende Substanz. Diese Information wird dann für grundlegende Untersuchungen des Mechanismus der Bronchialzustände wie beispielsweise Asthma verwendet. Es ist auch möglich, das durch Anwendung der Erfindung ein abnormales gegenüber einem normalen diagnostischen Ansprechverhalten festgestellt werden kann. Auslösende Substanzen, die für die Zerstäubung eingesetzt werden können sind Antigene wie Ambrosiapflanzenextrakt und Methacholin, wovon letzteres eine chemische Analogsubstanz des Acetylcholins ist. Acetylcholin ist eine Nervenimpulse übertragende Substanz. Dies ergibt im wesentlichen eine Verabreichung von Methacholin und löst ein parasymphomimetisches Ansprechverhalten aus. Zitronensäure kann verwendet werden, um ausgelöste Entzündungen zu untersuchen, und Histamin kann verwendet werden, um das aminologische Ansprechverhalten zu imitieren. Allergisches Asthma reagiert auf ein Antigen oder Allergen, das für Krankheitszustände verantwortlich ist, beispielsweise die Ambrosiapflanze. Nicht allergisches Asthma spricht auf inhalierte Ambrosiapflanzen-substanzen nicht an. Jede Art von Asthma spricht beispielsweise auf Methacholin an. Patienten mit Lungenbeschwerden, die nicht asthmatisch sind, reagieren nicht auf das Methacholin. Folglich ist dies ein geeignetes Diagnoseverfahren.

Zusätzlich zur Diagnose erlaubt die Erfindung eine bedeutende Anwendung in der Grundlagenforschung zur Untersuchung des Ansprechens der Bronchien auf inhalierte Substanzen. Ferner können

809837/0724

das erfindungsgemäße System und Verfahren zur Beurteilung von Medikamenten herangezogen werden. Im letzteren Falle können die untersuchten Medikamente das Ansprechen auf die verschiedenen auslösenden Substanzen blockieren, wie aus nachteiligen pulmonalen Reaktionen, die vor der Verabreichung des Medikaments aufgetreten sind bzw. positiven pulmonalen Reaktionen nach der Verabreichung des Medikamentes geschlossen werden kann.

Weitere Merkmale und Zweckmäßigkeiten der Erfindung ergeben sich aus der Beschreibung von Ausführungsbeispielen anhand der Figuren. Von den Figuren zeigen:

- Fig. 1 ein Blockschaltbild des erfindungsgemäßen Systems;
- Fig. 2 ein Flußdiagramm des Untersuchungsverfahrens, das mit dem erfindungsgemäßen System am Patienten vorgenommen wird;
- Fig. 3 eine Perspektivansicht, die die äußere Erscheinung eines Zerstäubers darstellt, der bei der Erfindung verwendet wird;
- Fig. 4A eine schematische Innenansicht des im Betrieb befindlichen Zerstäubers;
- Fig. 4B eine schematische Innenansicht des Zerstäubers, wobei die Strömung des zerstäubten Materials dargestellt ist, die durch das Ansaugen eines Patienten verursacht wird;
- Fig. 5 eine auseinandergezogene Darstellung der Bauteile, die einen Thermistorfühler aufnehmen, der bei der Erfindung verwendet wird;
- Fig. 6 eine Ansicht des Zerstäubers ähnlich wie in Figur 3, jedoch mit darin eingebautem Thermistor;
- Fig. 7A verschiedene Strömungszustände der Substanz in dem Zerstäuber in Abhängigkeit von der Zuströmung von Druckluft zu dem Zerstäuber; und
- bis 7D

2809255

Fig. 8 eine schematische Darstellung der in Figur 1 als Blockschaltbild gezeigten Schaltung.

Figur 1 zeigt in Form eines Blockschaltbilds die grundlegenden Funktionskomponenten des Systems. Die Figuren 3 bis 8 zeigen Einzelheiten der spezifischen Bauteile, die in dem System verwendet werden. Es wird nun auf die Figuren Bezug genommen, und zwar insbesondere auf Figur 1. Mit dem Bezugszeichen 10 ist ein Zerstäuber bezeichnet, der von herkömmlicher Art sein kann, beispielsweise vom Typ Devilbiss Nr. 42. Der Zerstäuber weist einen Auslaß auf, gegen den ein Patient seine Lippen legen kann, um ein von dem Zerstäuber abgegebenes Aerosol einzuatmen. Eine Flüssigkeit 12 ist innerhalb des Zerstäubers 10 eingeschlossen, wobei diese Flüssigkeit das Antigen bzw. eine sonstige auslösende Substanz enthält, die in flüssiger Form angesaugt wird.

Um eine auslösende Inhalierung durch einen Patienten zu erstasten, ist ein Thermistor-Strömungsfühler 14 in einer Öffnung montiert, die in dem Zerstäuber 10 gebildet ist, und weist eine außerhalb des Zerstäubers 10 gelegene Oberfläche auf. Während also eine erste Inhalierung durch den Patienten stattfindet, wird die Oberfläche des Thermistorfühlers 14 abgekühlt, und ein Wechselstromsignal wird an dem Thermistorfühler 14 über eine Leitung 16 erzeugt. Bis zu diesem Zeitpunkt hat erst der augenblickliche Beginn des Einatmungsvorganges eines Patienten stattgefunden, welcher von dem Thermistorfühler 14 ermittelt wurde, wobei ein entsprechendes Signal in Leitung 16 erscheint.

Ein Gleichstrom-Abblockkondensator 18 liefert ein Wechselstromsignal aus Leitung 16 an Verstärker 20. Das Ausgangssignal des herkömmlichen Wechselspannungsverstärkers wird einem Schmitt-Trigger 22 zugeführt. Eine Ausgangsleitung 24 des Schmitt-Triggers 22 wird zu einem UND-Gatter 26 geführt, und zwar an einen ersten Eingang desselben. Das zweite Eingangssignal für das UND-Gatter 26

809837/0724

2809255

wird vom Ausgang 28 eines Flip-Flops 30 geliefert, das in seinen freigegebenen Zustand gesetzt wird, wenn ein Setzsignal über Leitung 32 zugeführt wird. Ein Taster 34 wird zu Beginn der Inbetriebnahme des Systems betätigt. Diesbezüglich kann er als Setztaster oder als Zyklus-Auslösetaster betrachtet werden. Wenn das Flip-Flop 30 an seinem Ausgang 28 ein Setzsignal erzeugt, so leitet das UND-Gatter 26 den Auslöseimpuls aus dem Schmitt-Trigger 22 zu einem Zeitgeber 36. Wenn ein Ausgang des UND-Gatters 26 an den Zeitgeber 36 angelegt wird, so wird an dem Ausgang 38 ein Taktimpuls erzeugt. Dieser Taktimpuls wird sofort über Leitung 58 der Rücksetzleitung des Flip-Flops 30 zugeführt. Beim Empfang eines Rücksetzsignals aus Leitung 58 wird das Flip-Flop 30 zurückgesetzt, und ein Signal mit entgegengesetztem Zustand erscheint am Ausgang 28. Dadurch wird die Freigabe des UND-Gatters 26 blockiert, so daß eine weitere Auslösung des Zeitgebers 36 nicht auftritt, bis der Taster 34 manuell betätigt wird.

Bei Erzeugung eines Taktimpulses am Zeitgeberausgang 38 wird jedoch ein Halbleiterrelais 40, das an seinem Eingang mit dem Ausgang des Zeitgebers verbunden ist, erregt. Das Relais 40 ist vorzugsweise ein Photo-isoliertes Festkörperrelais unter Verwendung einer Leuchtdiode (LED) und eines zugeordneten Phototransistors, der bei Aktivierung der Leuchtdiode angesteuert wird.

Das Ausgangssignal des Festkörperrelais 40 speist die Steuerungwicklung eines spulenbetätigten Ventils 44 über die Ausgangsleitung 42 des Festkörperrelais 40. Der Einlaß des spulenbetätigten Ventils 44 ist mit einer Rohranordnung 48 verbunden, die wiederum mit einer Druckluftquelle an der mit 46 bezeichneten Stelle über ein Druckmanometer 50 verbunden ist. Die Druckluftquelle kann ein Druckluft-Druckregler sein. Wenn das spulenbetätigte Ventil 44 durch das in Leitung 42 erscheinende Signal

809837/0724

2809255

erregt wird, so öffnet das Ventil 44 und läßt Druckluft durch eine Röhrenanordnung 52 hindurch, die mit dem Auslaß des spulenbetätigten Ventils 44 verbunden ist. Die Röhrenanordnung 52 ist wiederum mit einem Einlaß 56 des Zerstäubers 10 verbunden.

Im Betrieb der Vorrichtung wird Druckluft der Eingangsöffnung 56 des Zerstäubers 10 über Ventil 44 während der Dauer des vom Zeitgeber 36 erzeugten Taktimpulses zugeführt. Während dieser Zeitspanne wird ein Aerosol bzw. ein Nebel aus der auslösenden Substanz in dem Zerstäuber gebildet und von dem Patienten inhaliert. Es ist wichtig zu beachten, daß das System die Inhalierung nicht erzwingt. Statt dessen löst der Patient selbst den Zyklus durch Inhalieren aus. Während des Einatmens wird die auslösende Substanz in Form des Aerosols eingeleitet. Am Ende des vom Zeitgeber 36 abgegebenen Taktimpulses hört die Druckluftzufuhr aufgrund des Schließens des spulenbetätigten Ventils 44 auf, welches normalerweise in geschlossenem Zustand ist. Die Konzentration bzw. Menge der auslösenden Substanz, die dem Patienten zugeführt wird, kann geregelt werden durch Veränderung der Dauer des Taktimpulses, der von dem Zeitgeber 36 abgegeben wird. Für typische Fälle ist ein Taktzyklus von 0,1 bis 1,0 Sekunden veränderbar. Durch diese Werte wird die Erfindung jedoch keinesfalls eingeschränkt.

Nach dem Inhalieren einer auslösenden Substanz in Form des Aerosols wird der Patient hinsichtlich seiner pulmonalen Funktion untersucht, wie zuvor erläutert wurde. Es ist ersichtlich, daß der Taster 34, der für jeden Arbeitszyklus manuell betätigt werden muß, als Sicherheitsschalter dient, um zu verhindern, daß das System mehr als einmal während einer einzelnen Inhalation auslöst.

Es wird auf Figur 2 Bezug genommen, die ein Flußdiagramm des Untersuchungsvorganges eines Patienten zeigt. In gewöhnlicher

809837/0724

2809255

Weise wird eine pulmonale Funktion durchgeführt, bevor das Antigen bzw. die auslösende Substanz verabreicht wird. Dadurch wird die normale pulmonale Funktion eines Patienten ohne ausgelöste Reaktion festgestellt. Dies ist im Verfahrensschritt 58 angegeben. Dann erfolgt der Schritt 60, während dessen eine Verabreichung eines dosierten Antigens oder einer sonstigen auslösenden Substanz als erste Dosis erfolgt. Dann ist eine anschließende pulmonale Funktion im Schritt 62 gegeben, um Veränderungen des Luftströmungswiderstandes der Bronchien zu bestimmen. Wenn an den Bronchien ein Bronchialspasmus aufgetreten ist, wie in Schritt 64 angegeben, so wird dies durch die äußere Reaktion des Patienten deutlich. Dann sollte die Untersuchung beendet werden, wie im Schritt 66 angegeben ist. Wenn keine positive pulmonale Reaktion auftritt, so ist es zweckmäßig, die Verabreichung eines dosierten Antigens oder einer sonstigen auslösenden Substanz in abgemessener Dosierung mit höherem Wert als zuvor zu wiederholen. Dies ist im Schritt 68 des Untersuchungsablaufs angegeben. Es erfolgt dann bei der Untersuchung eine Rückkehr zur Aufnahme einer pulmonalen Funktion in Schritt 62, und dies wird wiederholt, bis eine positive pulmonale Reaktion, falls eine solche überhaupt auftritt, im Schritt 64 beobachtet wird, so daß dann eventuell die Untersuchung in Schritt 66 beendet wird.

Figur 3 zeigt Einzelheiten des Devilbiss-Zerstäubers 10. Es sind zwei Einlaßöffnungen 56 und 70 und eine Auslaßöffnung 72 in dem Zerstäuber vorhanden. Die Einlaßöffnung 56 ist mit einer Druckluftquelle verbunden, die die Antriebsquelle des Zerstäubers bildet. Öffnung 70 ist ein rundes Loch, durch das die Zerstäubungskammer in die Umgebungsluft mündet. Die Auslaßöffnung 72 wird in den Mund des Patienten geführt, wie zuvor beschrieben, wobei seine Lippen am Umfang der Öffnung einen dichten Abschluß bilden.

Figur 4A zeigt die grundlegenden inneren Komponenten des Zerstäubers 10. Die Zerstäubungskammer ist der Bereich innerhalb

809837/0724

2809255

der Schale des Zerstäubers. Bezugszeichen 74 bezeichnet eine Düse mit kleiner Öffnung für die Druckluftströmung. Ein Saugrohr 76 weist an seinem Ende eine Düse mit kleiner Öffnung auf. Sie saugt die zu zerstäubende Flüssigkeit 12 hoch. Mit Bezugszeichen 78 ist ein Kugelvorsprung bezeichnet, der die Strömung aus verstäubter Flüssigkeit zerstreut.

Bei der Darstellung nach Figur 4B bewirkt das Einatmen durch den Patienten, daß der Druck in der Zerstäubungskammer gesenkt wird, wodurch Raumlucht durch Einlaßöffnung 70 eingesaugt wird. Die Raumlucht vermischt sich mit der zerstäubten Flüssigkeit, während diese in die Lungen des Patienten eingesaugt wird.

Damit der Patient die Vorrichtung automatisch auslösen kann, werden die Raumluchtströmungen in der unmittelbaren Nähe der Einlaßöffnung 70 ausgenutzt, die durch den Beginn des Ansaugvorganges erzeugt werden (siehe Figur 4B).

Ein Thermistor mit extrem geringer Größe (typischerweise mit 0,254 mm bzw. 0,010 Zoll Ø), der in einer speziell ausgelegten Halterung für den Fühler oder Sensor 14 (Figur 1) enthalten ist, liegt unmittelbar außen an der Öffnung 70, wie in Figur 6 gezeigt. Die Halterung ist so ausgelegt, daß eine minimale Behinderung der Strömung durch diese Öffnung erfolgt. Beim Ansaugen wird Luft durch ein Loch 85 in der Halterung (Figur 6) gesaugt, so daß sie über die Oberfläche des darin enthaltenen Thermistors strömen kann.

Es wird ein ausreichender elektrischer Strom durch den Thermistor geleitet, um zu bewirken, daß dieser ungefähr bei der Temperatur der ausgeatmeten Luft arbeitet. Da der Thermistor eine so geringe Masse aufweist, ist die seine Oberfläche umströmende Luftströmung beim Einatmen ausreichend, um die im Inneren erzeugte Wärme abzuführen. Dadurch wird dessen Temperatur auf diejenige der Raumlucht abgesenkt. Da der Thermistor einen negativen Temperaturko-

809837/0724

2809255

effizienten aufweist, bewirkt diese plötzliche Temperaturänderung desselben eine plötzliche Erhöhung seines Widerstandes und folglich ein plötzliches Ansteigen der Spannung an seinen Anschlüssen. Dieser plötzliche Spannungsanstieg wird dazu verwendet, die Zeitgeberschaltung 36 (Figur 1) in der Vorrichtung auszulösen. Theoretisch arbeitet der Thermistor bei der Temperatur der ausgeatmeten Luft, um die Möglichkeit minimal zu halten, daß durch das Ausatmen des Patienten vor dem Einatmen eine falsche Auslösung erfolgt. Da die ausgeatmete Luft ungefähr dieselbe Temperatur wie der Thermistor aufweist, kann nur ein geringer oder gar kein Kühleffekt stattfinden, und folglich erscheint ein so geringer oder gar kein Spannungsanstieg an den Anschlüssen des Thermistors.

In der Praxis befindet sich rückständige Raumlufte in dem Zerstäuber, die einen anfänglichen Kühleffekt auf den Thermistor ausübt. Dies ist jedoch nicht so ausgeprägt wie der Effekt des Einatmens und kann daher durch sorgfältige Einstellung der zugehörigen Elektronikschaltung kompensiert werden.

Der Thermistorfühler 14 (Figur 1) ist an einem im Handel erhältlichen Zerstäuber befestigt. Er kann jedoch auch in einen speziell konstruierten Zerstäuber eingebaut werden, sollte jedoch aus der Zerstäubungskammer herausbleiben, um Berührung mit der zerstäubten Flüssigkeit zu verhindern.

Figur 5 zeigt eine demontierte Ansicht eines Thermistorfühlers 14. Siebe 86, 94 oberhalb und unterhalb des Thermistors 80 schützen diesen vor kleinen Gegenständen, die entweder hineinfallen oder in den Luftkanal gelangen. Sie halten ferner den Thermistor innerhalb des Luftkanals, für den Fall, daß dieser sich von seinen Anschlüssen lösen sollte. Der Thermistor selbst ist auf einer scheibenähnlichen isolierenden Halterung 82 befestigt, die auf ihren gegenüberliegenden Seiten mit einem Abstandshalter 84 und einem O-Ring 40 in Berührung ist. Ein kreisförmiges Gehäuse 88 umschließt

809837/0724

2809255

die kleineren Bauteile des Fühlers 14 und ist nach einem vorstehenden Einsatz 92 ausgerichtet, der sich in den Zerstäuber hinein erstreckt.

Die Figuren 7A bis 7D zeigen die Arbeitsweise des beschriebenen Systems. Figur 7A zeigt die Hauptbauteile, die in dem System verwendet werden und zuvor erläutert wurden. Der Thermistor 80 ist durch einen Punkt in dem durch Fühler 40 hindurchführenden Luftkanal dargestellt. Figur 7B zeigt einen der zwei Arbeitszustände der Vorrichtung. Zunächst stellt sie den Zustand dar, der vor dem Niederdrücken des Tasters 34 vorhanden ist. In diesem Fall kann der Patient Raumluft durch den Zerstäuber atmen, ohne die Schaltung auszulösen, weil der Durchgang des Auslöse-signals in der Zeitgeber/Steuerschaltung blockiert ist. Der Thermistor kann den Zeitgeber nicht auslösen, bis der Setztaster niedergedrückt wird. Zweitens kann die Figur den Zustand nach Drücken des Tasters darstellen, zum Zeitpunkt, wo gerade das Atmen beginnt. Die Luftströmung über den Thermistor 80 hat diesen noch nicht ausreichend abgekühlt, um den Auslöseimpuls zu erzeugen.

Figur 7C zeigt die Vorgänge, wenn Thermistor 80 ausreichend abgekühlt ist, um den Zeitgeber auszulösen. Die Steuerspule 100 des spulenbetätigten Ventils wird erregt, wodurch ein Tauchkolben 102 aus dem Ventilsitz 104 herausgezogen wird, so daß Druckluft in den Zerstäuber 10 eintreten kann. Dieser Zustand dauert an, bis eine vorbestimmte Zeitspanne abgelaufen ist. Dies kann typischerweise von 0,1 bis 1,0 Sekunden dauern, abhängig von der Einstellung der Zeitgeberschaltung. Am Ende dieser Zeitspanne wird, wie in Figur 7D gezeigt ist, das spulenbetätigte Ventil verschlossen, so daß es weitere Nebelbildung verhindert. Der Patient beendet dann seinen Atemvorgang mit reiner Raumluft. Der Setztaster muß erneut niedergedrückt werden können, bevor eine weitere zerstäubte Dosis aufgenommen werden kann. Nicht die Tiefe oder die Stärke

809837/0724

2809255

des Einatmens löst die Schaltung aus, sondern die Schnelligkeit des Atemeinsatzes. Es handelt sich also um ein Geschwindigkeitsdetektor, dessen Empfindlichkeit einstellbar ist, und nicht um einen Druckdetektor.

Der Setzschalter dient verschiedenen Zwecken. Er verhindert, daß mehr als eine Dosierung unbeabsichtigter-weise während eines Atemvorganges verabreicht wird. Dies kann geschehen, wenn der Patient während des Einatmens anhält und dann nach Abschalten des Zerstäubers weiteratmet. Diese Pause kann lang genug sein, damit der Thermistor auf seine Betriebstemperatur aufgeheizt wird und dann beim Weiteratmen auf die Raumtemperatur abfällt, wodurch der Auslöseimpuls erzeugt wird.

Die Thermistor-Auslöseeinrichtung ist notwendigerweise sehr empfindlich, und folglich kann eine schnelle Bewegung des Zerstäubers, beispielsweise beim Aufheben und Einsetzen in den Mund, genügend Luftströmung erzeugen, um die Schaltung auszulösen, wenn ein Auslöseschalter nicht eingebaut wäre.

Er erlaubt es ferner dem Patienten, sich an den Zerstäuber zu gewöhnen, indem er mehrere Atemzüge mit reiner Raumluft, ohne den Zerstäuber auszulösen, macht.

In Figur 1 wurde ein Blockschaltbild gezeigt, um eine grundlegende Funktionsbeschreibung des Systems zu geben. Die gesamte in Figur 1 gezeigte Schaltung ist als einzelner Block in Figuren 7A bis 7D zusammengefaßt. Die bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung verwendete Schaltung ist in Figur 8 gezeigt.

Die nun folgenden Ausführungen beziehen sich auf Figur 8. Mit einem variablen Widerstand 106 wird der durch Thermistor 80 fließende Strom eingestellt. Ein typisches Beispiel für einen Thermistor ist ein Bauelement vom Typ VECO 31A7. Ein Kondensator 18 sorgt dafür, daß nur die Spannungsänderungen an dem Thermistor vom Verstärker 20 verstärkt werden. Die Gleichspannungskomponente

809837/0724

2809253

ist bei dieser Konstruktion unnötig. Der Verstärker 20 wird dazu verwendet, die geringen Spannungsänderungen zu verstärken, die durch den Atemeinsatz erzeugt werden, und zwar auf einen solchen Pegel, der von der nächsten Stufe weiterverarbeitet werden kann. Mit einem veränderlichen Widerstand 108 wird der Gleichspannungspegel am Ausgang des Verstärkers 20 eingestellt.

Ein Verstärker 22 ist als bistabiler Schalter ähnlich einem Schmitt-Trigger geschaltet, welcher den recht geringen Spannungsanstieg, der zu dem Abkühlungseffekt des Thermistors führt (selbst nach dem Differenzierungseffekt des Kondensators 18), in die sehr kurze Anstiegszeit umsetzt, die erforderlich ist, um die Zeitgeberschaltung 36 auszulösen.

Die Zeitgeberschaltung ist als integrierte "555"-Zeitgeberschaltung gezeigt. Sie ist bei verschiedenen Halbleiterherstellern erhältlich. Mit einem veränderlichen Widerstand 110 wird die Dauer eingestellt, und zwar mittels eines Knopfes an einer Bedienungstafel (nicht gezeigt). Er weist einen Bereich auf, der typischerweise von 0,1 bis 1,0 Sekunde sich erstreckt. Mit Bezugszeichen 112 und 114 sind Einstell- bzw. Trimmerelemente bezeichnet. Mit Einstellwiderstand 112 wird das Verhältnis der Dauer (10 zu 1) eingestellt, und mit Einstellwiderstand 114 wird die maximale Pulsdauer (1 Sekunde) eingestellt. Es gibt bei dieser Anwendung des Zeitgebers 36 zwei Eigenschaften, die wichtig sind. Die erste Eigenschaft ist, daß der Zeitgeber, sobald er einmal ausgelöst ist, nicht erneut ausgelöst werden kann, bis der Zeitzyklus abgeschlossen ist. Zweitens besitzt er eine Rücksetzeigenschaft, die über Anschluß 4 verfügbar ist und ermöglicht, daß der Zeitgeber gesperrt wird, wenn der Anschluß 4 nicht auf der richtigen positiven Spannung liegt. Wenn Anschluß 4 auf 0 Volt liegt, so bleibt ein Auslöseimpuls am Anschluß 2 wirkungslos. Wenn Anschluß 4 auf der richtigen Spannung liegt, so löst ein Auslöseimpuls die Schaltung aus, und ein Impuls wird am An-

809837/0724

2809255

schluß 3 erzeugt. Dabei unterlaufen die Eingänge der Zeitgeber-schaltung eine Gatterfunktion, die in Figur 1 funktionsmäßig durch ein UND-Gatter 26 wiedergegeben wurde. Diese Eigenschaft wird ausgenutzt, indem Anschluß 4 des Zeitgebers 36 mit dem Ausgang eines Flip-Flops 30 verbunden wird, das aus Einheiten 116 und 118 gebildet ist. Die Elemente 116, 118, 20 und 22 sind 4 Operationsverstärker, die in einer integrierten Schaltung der Motorola Corp. mit der Typenbezeichnung MC-3401P enthalten sind. Wenn Element 116 abgeschaltet ist, so ist Element 118 gesättigt, und folglich ist die Spannung am Ausgang des Elements 118 Null, wodurch der Anschluß 4 des Zeitgebers 36 gesperrt wird. Wenn der Taster 34 gedrückt wird, so wird ein Impuls erzeugt, durch den Element 118 abgeschaltet und Element 116 gesättigt wird. Der Ausgang des Elements 118 liegt nun auf voller Spannung, wodurch Anschluß 4 des Zeitgebers 36 freigegeben wird. Wenn nun ein Auslöseimpuls am Anschluß 2 des Zeitgebers angelegt wird, so erzeugt dieser einen positiven Spannungsimpuls an seinem Ausgang (Stift 3). Die hintere Flanke dieses Impulses schaltet Element 116 ab und führt den Ausgang des Elements 118 und folglich Anschluß 4 des Zeitgebers 36 auf Null zurück, wodurch der Zeitgeber erneut gesperrt wird. Wenn der Ausgang des Elements 118 hoch liegt, so wird zusätzlich zur Freigabe des Zeitgebers 36 ein Transistor 120 in Sättigung gesteuert, wodurch eine Leuchtdiode LED 122 mit Betriebsleistung versorgt wird, die in einer Steuertafel (nicht gezeigt) angeordnet ist und dem Patienten anzeigt, daß die Schaltung für die Auslösung durch einen Atemvorgang bereit ist. Der Ausgang (Anschluß 3) des Zeitgebers 36 ist über eine Leuchtdiode (LED) 124 mit einem Photo-isolierten Festkörperrelais 40 verbunden. Das Relais 40 wird unter der Bezeichnung Nr. D1202 von der Crydom Corp. geliefert. Die Leuchtdiode 124 ist ebenfalls auf der Steuertafel angeordnet und beleuchtet eine Anzeige, daß das Relais mit Betriebsleistung versorgt wird. Wenn das Relais mit Betriebsleistung versorgt wird, so vervollständigt es einen Stromkreis, der 120^V/Wechselspannung

809837/0724

2809255

an die Spule 100 des spulenbetätigten Ventils 44 anlegt. (Figuren 1 und 7A bis 7D).

Obwohl der Bereich des Zeitgebers sich von 0,1 bis 1,0 Sekunden erstreckt, ist die Einstellscheibe an der Steuertafel (nicht gezeigt) in willkürlichen Einheiten 1 bis 10 geeicht, mit einer Anzeige, so daß die der Vorrichtung zugeordnete Eichkurve ersichtlich ist. Dies ist wegen der Verzögerungen erforderlich, die von der Luftleitung verursacht werden, welche das spulenbetätigte Ventil mit dem Zerstäuber verbindet.

Wenn die Einstellscheibe an der Steuertafel in Sekunden geeicht wäre, so müßte auf der Steuertafel eine Anzeige der Leitungslänge vorhanden sein, die während des Eichvorganges verwendet wird. Die Eichung wäre nur für diese Leitungslänge gültig, und wenn eine andere Länge verwendet werden sollte, so müßte eine Korrekturfaktor-Eichkurve für die neue Länge erstellt werden, und es müßte irgendeine Anzeige an der Tafel erfolgen, um unrichtige Zeiteinstellungen zu vermeiden. Dies würde zu einer Selbsttäuschung führen, und folglich wird davon ausgegangen, daß eine willkürliche Eichung mit einer Eichkurve für die jeweilige verwendete Leitungslänge der vernünftigste und am wenigsten verwirrende Weg zur Eichung der Vorrichtung ist.

809837/0724

21
Leerseite

28 09 255
A 61 M 11/02
3. März 1978
14. September 1978

NACHGEREICHT

FIG. 1

.809837/0724

2809255

NACHGEREICHT

ABLAUF DER PATIENTENUNTERSUCHUNG

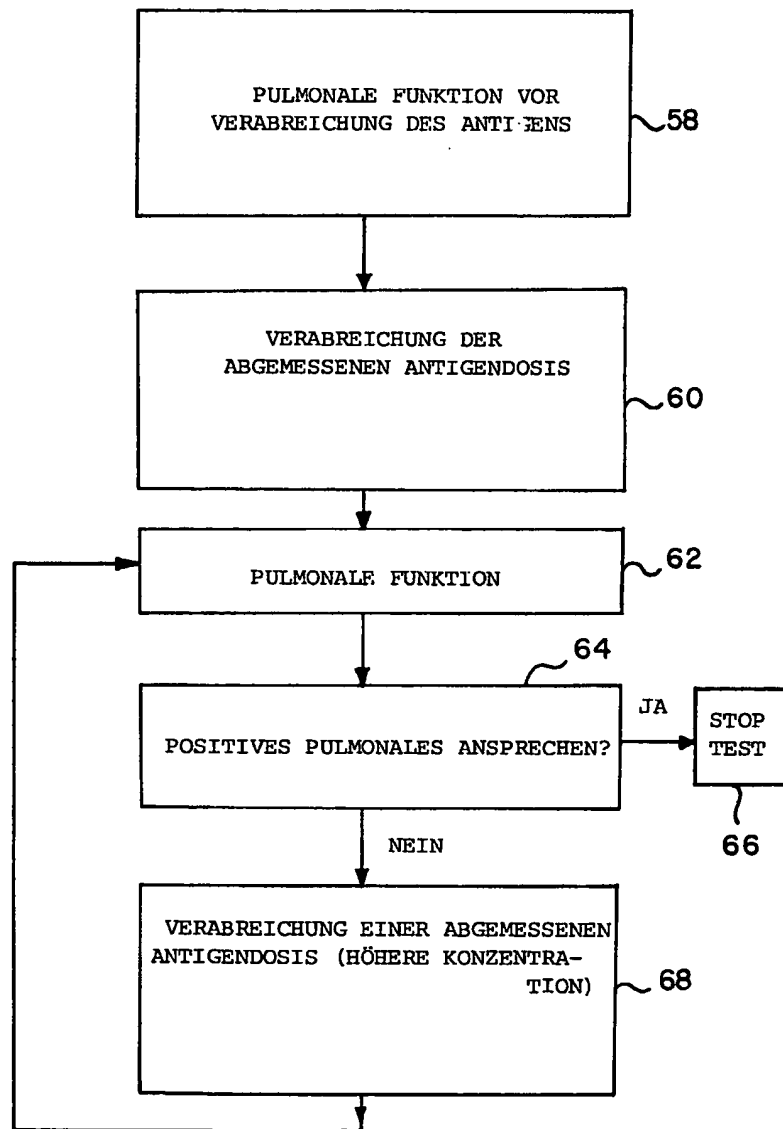
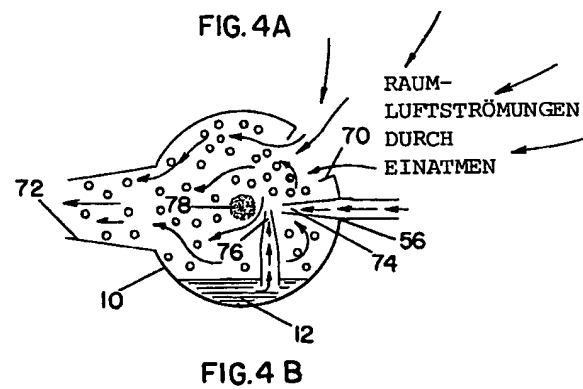
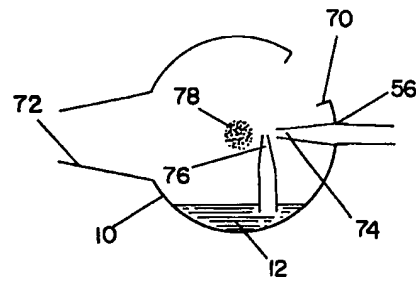
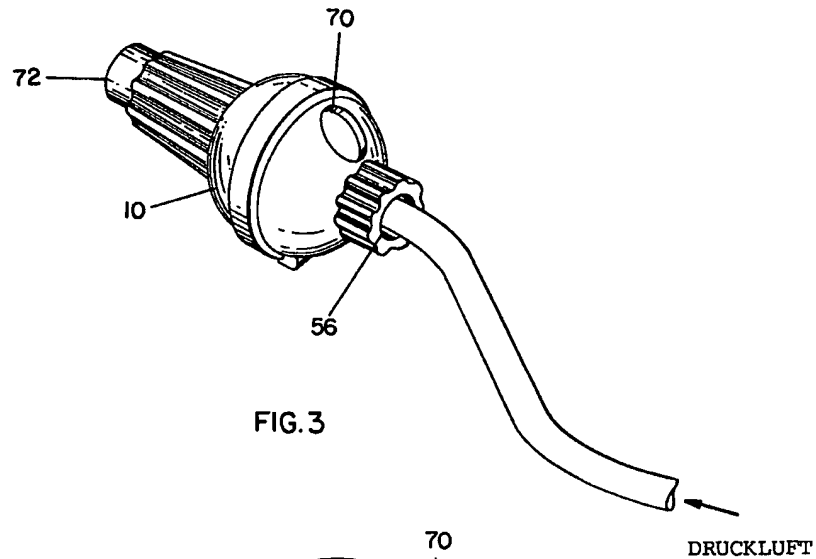


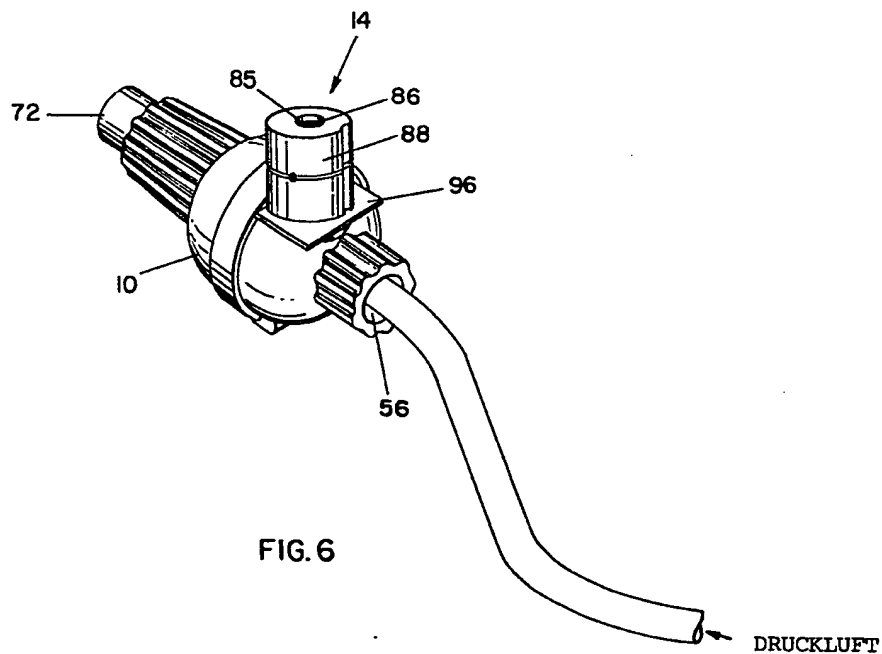
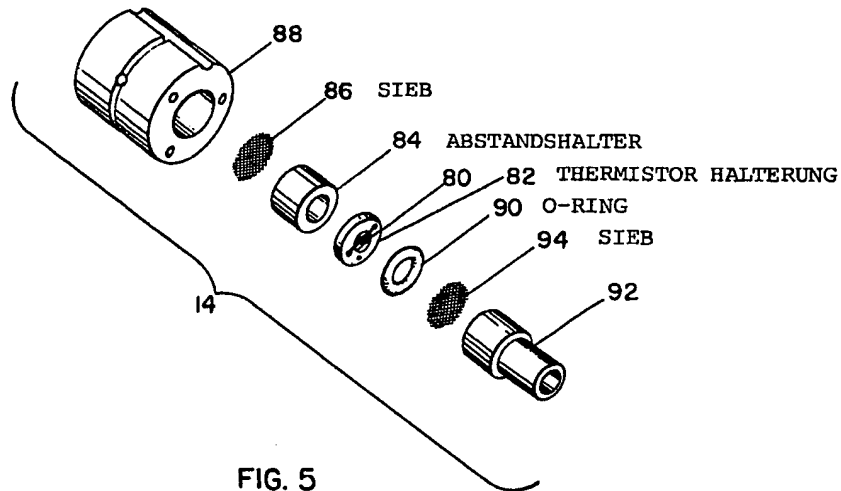
FIG. 2

809837/0724



-24-
2809255

NACHGEREICHT



809837/0724

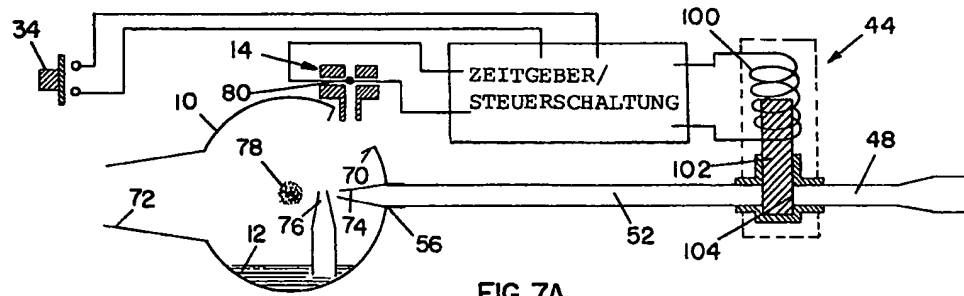


FIG. 7A

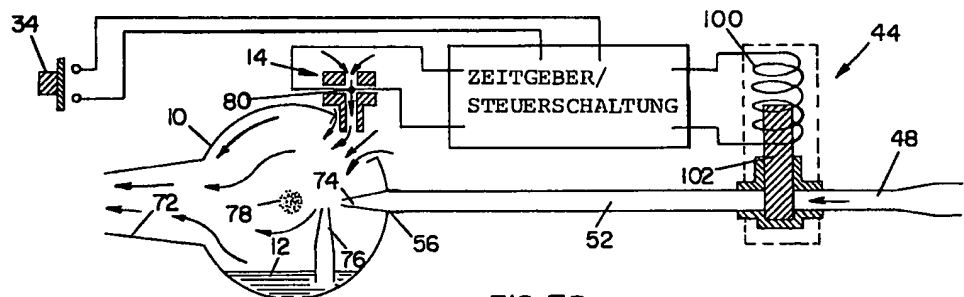


FIG. 7B

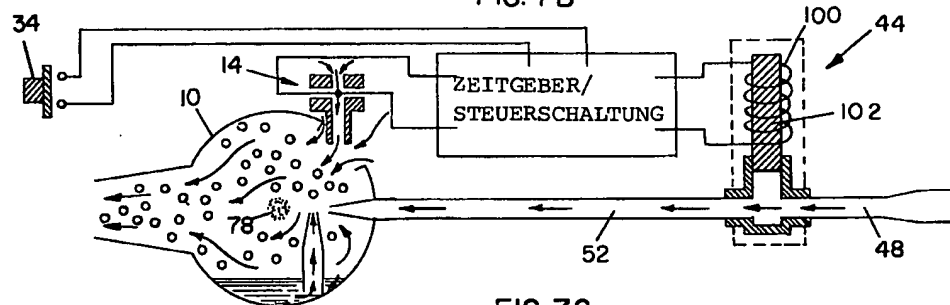


FIG. 7C

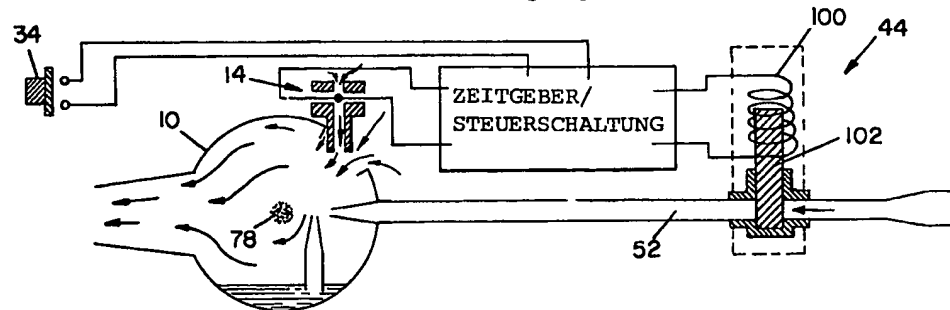


FIG. 7D

2809255

-26-

NACHGEHEFT

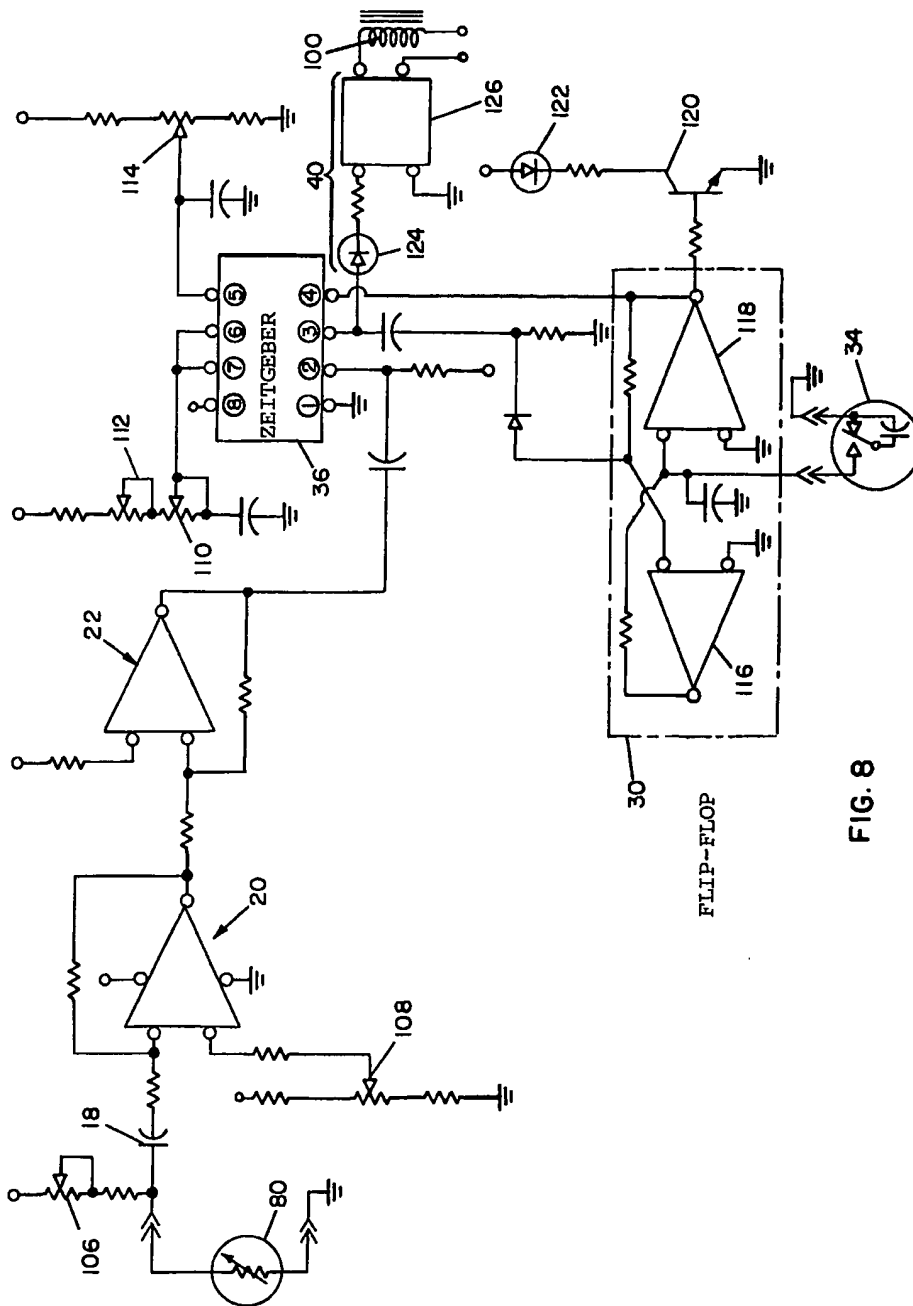


FIG. 8

809837/0724